

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-7570

(P 2 0 0 0 - 7 5 7 0 A)

(43) 公開日 平成12年1月11日 (2000.1.11)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)	
A61K 31/70	AED	A61K 31/70	AED	4B018
A23L 1/30		A23L 1/30	Z	4C057
			B	4C076
A61K 9/08		A61K 9/08	F	4C086
			J	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-177611

(22) 出願日 平成10年6月24日 (1998.6.24)

(71) 出願人 000155908

株式会社林原生物化学研究所

岡山県岡山市下石井1丁目2番3号

(72) 発明者 新井 成之

岡山県岡山市奥田1丁目7番10-403号

(72) 発明者 福田 恵温

岡山県岡山市阿津2189番地

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗内分泌障害剤

(57) 【要約】

【課題】 副作用を惹起することなく、穏やかな抗内分泌障害作用を発揮する手段を提供することにある。

【解決手段】 有効成分としてトレハロースを含んでなる抗内分泌障害剤を提供することにより解決する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分としてトレハロースを含んでなる抗内分泌障害剤。

【請求項2】 有効成分としてのトレハロースと、トレハロースの投与を容易ならしめる他の成分からなる請求項1に記載の抗内分泌障害剤。

【請求項3】 トレハロースの投与を容易ならしめる他の成分が糖質、電解質、アミノ酸、ビタミン及び／又は脂質である請求項1又は2に記載の抗内分泌障害剤。

【請求項4】 トレハロースを0.1% (w/w) 以上含んでなる請求項1、2又は3に記載の抗内分泌障害剤。

【請求項5】 食品又は医薬品としての請求項1、2、3又は4に記載の抗内分泌障害剤。

【請求項6】 経静脈的に投与される請求項1、2、3、4又は5に記載の抗内分泌障害剤。

【請求項7】 注射剤又は補輸液としての請求項1、2、3、4、5又は6に記載の抗内分泌障害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 この発明は二糖類の1種であるトレハロースの新規な用途、とりわけ、有効成分としてトレハロースを含んでなる抗内分泌障害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 高等動物の内分泌器官は、生体内外の情報に応じて50余種のホルモンを分泌すると言われている。分泌されたホルモンは、血液を介して標的組織に運ばれ、その代謝の速度と程度をそれぞれ調節することによって生体のホメオスタシスを維持する。内分泌の最大の特徴は、関連する内分泌器官の間に一定の平衡状態が保たれていることであり、例えば、ホルモンの血中レベルが上昇すると、直接又は間接にフィードバック抑制が働き、内分泌器官におけるホルモンの分泌が抑制される。このように、内分泌は高等動物の生命活動に不可欠のシステムであり、したがって、内分泌疾患などにより、内分泌が正常に機能なくなると、生体は正常な生命活動を営むことができなくなる。例えば、甲状腺の機能が低下し、甲状腺ホルモンが欠乏すると、心身の重篤な発育不全が起こり、逆に、過剰に分泌されると、バセドウ病の症状を呈することとなる。さらに、インスリンが欠乏すると、血糖値が正常レベルを越えて上昇し、いわゆる、糖尿病を惹起することとなる。

【0003】 内分泌障害が病因となるか、あるいは、内分泌障害を伴う疾患を治療するには、通常、ホルモン製剤又はホルモンの分泌を誘発若しくは抑制する医薬製剤が投与される。しかしながら、これらの医薬製剤は重篤な副作用を惹起することがあり、患者によっては、所期の治療成績を得ることなく投与を断念せざるを得ないことがある。それ故に、ホルモン製剤及びホルモンの分泌を誘発若しくは抑制する医薬製剤は、通常、用量・用法

が厳密に規定されており、医師の処方なくして用いることはできない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 斯かる状況に鑑み、この発明は、副作用を惹起することなく、穏やかな抗内分泌障害作用を発揮する手段を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者が鋭意検索したところ、二糖類の1種であるトレハロースは、ヒトを含む哺乳類に投与すると、その内分泌を本来あるべき正常な状態に調節したり、内分泌障害に伴う諸症状を緩和するという全く予想外の知見に到達した。すなわち、この発明は、前記課題を、有効成分としてトレハロースを含んでなる抗内分泌障害剤を提供することによって解決するものである。

【0006】 トレハロースは2分子のグルコースが還元性基同士で結合してなる二糖類であり、自然界においては細菌、真菌、藻類、昆虫などに広く分布している。食品、化粧品及び医薬品の諸分野においては、蔗糖に代わる糖質としてのトレハロースの需要が急速に伸びつつあるけれども、エネルギー補給作用、皮膚に対する保湿作用及び血中脂肪酸の調節作用を除けば、哺乳類におけるトレハロースの生理作用はほとんど解明されていないというのが実状である。

【0007】 トレハロースは公知の物質である。しかしながら、この発明は、既述のとおり、トレハロースが哺乳類において抗内分泌障害作用を発揮するという独自の知見に基づくものであって、トレハロースの抗内分泌障害剤としての用途はこの発明をもって嚆矢とするものである。

【0008】

【発明の実施の形態】 この発明は、有効成分としてトレハロースを含んでなる抗内分泌障害剤に関するものである。周知のとおり、トレハロースには、互いに結合様式が相違する α 、 α 体、 α 、 β 体及び β 、 β 体と呼ばれる3種類の異性体が存在する。これらはヒトを含む哺乳類において同様の抗内分泌障害作用を発揮するので、いずれもこの発明において有利に用いることができる。したがって、この発明の抗内分泌障害剤においては、これらの異性体の1又は複数が全体として有効量含まれてさえいれば、その調製方法や性状は問わない。

【0009】 トレハロースは種々の方法で調製することができる。この発明はトレハロースの調製に関するものではないので詳細な説明は割愛するけれども、経済性を問題にするのであれば、同じ特許出願人による特開平7-143876号公報、特開平7-213283号公報、特開平7-322883号公報、特開平7-298880号公報、特開平8-66187号公報、特開平8-66188号公報、特開平8-336388号公報及び特開平8-84586号公報のいずれかに開示された

非還元性糖質生成酵素及びトレハロース遊離酵素を澱粉部分加水分解物に作用させる方法が好適である。この方法によるときには、廉価な材料である澱粉から、トレハロースの α 、 α 体が高収量で得られる。ちなみに、斯かる方法により調製された市販品としては、食品級トレハロース粉末（商品名『トレハオース』、純度98%以上、株式会社林原商事販売）及び食品級トレハロースシロップ（商品名『トレハスター』、28%以上、株式会社林原商事販売）及び試薬級トレハロース（純度99%以上、株式会社林原生物化学研究所販売）がある。なお、 α 、 α 体は、マルトースに、例えば、同じ特許出願人による特開平7-170977号公報、特開平8-263号公報及び特開平8-149980号公報のいずれかに記載されたマルトース・トレハロース変換酵素を作用させるか、あるいは、公知のマルトース・ホスホリラーゼ及びトレハロース・ホスホリラーゼを組合せて作用させることによって得ることができる。

【0010】トレハロースの α 、 β 体を調製するには、例えば、同じ特許出願人による特開平4-144694号公報及び特開平4-179490号公報に記載された方法にしたがって澱粉部分加水分解物と乳糖との混合物にシクロマルトデキストリン・グルカノトランスフェラーゼと β -ガラクトシダーゼをこの順序で作用させればよい。また、 β 、 β 体は公知の化学合成により得ることができる。なお、この発明においては、トレハロースは必ずしも単離されておらずともよく、調製方法に特有な他の糖質との未分離組成物としての形態、あるいは、ヒトを含む哺乳類においてトレハロースの抗内分泌障害作用を実質的に妨げない他の適宜成分との混合物としての形態であってもよい。なお、この発明の抗内分泌障害剤を通常の注射又は点滴注射により非経口的に投与する場合には、原料となるトレハロース中のパイロジェンは、例えば、イオン交換樹脂、多孔性樹脂、活性炭及びメンブランフィルターを含む脱塩手段、吸着手段及び濾過手段の1又は複数により事前に除去しておくのが望ましい。

【0011】トレハロースは、ヒトを含む哺乳類に投与すると、内分泌の平衡を本来あるべき正常な状態に調節したり、内分泌障害に伴う諸症状を緩和する作用を発揮する。すなわち、内分泌に障害なく、正常に機能している場合には、その正常な内分泌を維持・増進することによって、内分泌障害や内分泌疾患を予防するように作用する。一方、ホルモン欠損症を含む内分泌疾患などにより、例えば、副腎皮質刺激ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、色素細胞刺激ホルモン、パソプレッシン、副甲状腺ホルモン、インスリン、グルカゴン、ガストリンなどの分泌に障害がある場合には、その内分泌障害に伴う、例えば、下垂体前葉機能低下症、視床下部下垂体機能低下症、汎下垂体機能低下症を含む下垂体機能低下症、副腎

不全、副腎皮質腫瘍、クッシング症候群、甲状腺機能低下症、バセドウ病、クレチン症、低ゴナドトロピン性類宦官症、原発中枢性無月経、早発思春期、晩発思春期、シーハン症候群、キアリーフロネル症候群、神経性食思不振症、顆粒膜細胞腫、副腎性器症候群、下垂体剔除、黄体機能不全、無精子症、クラインフェルター症候群、ターナー症候群、女性化睾丸、卵巢發育不全、卵巢無形成症、早発更年期、アジソン病、ネルソン症候群、尿崩症、粘液水腫、眼球突出、副甲状腺機能低下症、糖尿病、慢性膵疾患、インシュリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、ゾーリンガー-エリソン症候群、悪性貧血、高ガストリン血症を含む欠乏症及び過剰症を緩和するように作用する。さらに、内分泌疾患又はホルモン感受性疾患を治療する目的で脳下垂体ホルモン剤、唾液腺ホルモン剤、甲状腺・抗甲状腺ホルモン剤、蛋白同化ステロイド剤、副腎皮質ホルモン剤、男性ホルモン剤、卵胞・黄体ホルモン剤、混合ホルモン剤、糖尿病用剤などのホルモン製剤又はホルモンの分泌を誘発若しくは抑制する医薬製剤を投与している場合には、その投与に伴う、例えば、発疹、蕁麻疹、発熱、発汗、動悸、息切れ、貧血、体温下降、血圧上昇、頭痛、不眠、眩暈、不安感、神経過敏、胸やけ、食欲不振、悪感、嘔吐、下痢、便秘、腹痛、腹鳴、腹部膨満感、排便切迫、倦怠感、疲労感、脱力感、関節痛、筋肉痛、体重減少、味覚減退、肝障害、搔痒感などの副作用を緩和するように作用する。なお、この発明の抗内分泌障害剤は、卵巣炎、卵巣癌、卵巣腺癌、卵巣嚢胞及び偽粘液性嚢胞腺腫の治療・予防や、諸種の環境ホルモンによる内分泌の攪乱に対しても効果がある。

【0012】この発明の抗内分泌障害剤は、トレハロース単独の形態でも用いられるが、通常、有効成分としてのトレハロースと、トレハロースの投与を容易ならしめる他の成分からなる飲料を含む食品、あるいは、注射剤及び補輸液を含む医薬品の形態で提供される。いずれの形態にあっても、この発明の抗内分泌障害剤は、通常、トレハロースを0.1%（w/w）以上、望ましくは、1%（w/w）以上含有する。

【0013】この発明の抗内分泌障害剤の個々の形態について説明すると、食品としての形態の場合には、有効量のトレハロースとともに、例えば、水、アルコール、澱粉質、蛋白質、繊維質、糖質、脂質、ビタミン、ミネラル、着色料、香料、甘味料、調味料、香辛料、安定剤、酸化防止剤、防腐剤のごとき食品に通常用いられる原料及び/又は素材をそれぞれ配合し、用途に応じて、例えば、溶液状、懸濁液状、乳液状、クリーム状、ペースト状、粉末状、顆粒状、あるいは、それ以外の所望の形状に成形された固形状の健康食品、健康補助食品又は栄養調整食品に調製する。

【0014】一方、医薬品としての形態の場合には、有効量のトレハロースとともに、例えば、乳糖、小麦澱

粉、米澱粉、玉蜀黍澱粉、馬鈴薯澱粉、タルク、カオリン、アラビアガム、亜硫酸水素ナトリウム、コレステロールなどの賦形剤、カプセル、白色軟膏、黄色ワセリン、親水ワセリン、白色ワセリン、オリーブ油、カカオ脂、ゴマ油、ミツロウ、サラシミツロウ、大豆油、単軟膏、ツバキ油、ラウリル硫酸ナトリウム、落花生油、牛脂、セタノール、豚脂、加水ラノリン、精製ラノリン、マクロゴール軟膏、パラフィン、ステアリン酸、ベントナイト、ゾンネベース、プラスチベース、ボロイド、親水ボロイドなどの軟膏基剤、精製水、注射用蒸留水、滅菌精製水、プロピレングリコール、アセトン、エーテル、石油ベンジン、トリエタノールアミンなどの溶解剤、サッカリンナトリウム、単シロップ、白糖、蜂蜜、ハッカ油、メントール、ユーカリ油、ラベンダー油、ローズ油、ウイキョウ油、カンゾウエキス、オレンジ油、芳香散、クエン酸などの矯味矯臭着色剤、酒石酸などの清涼止渴剤、ウィテップゾールなどの坐剤基剤、酢酸ナトリウム緩衝剤、安息香酸、安息香酸ナトリウム、安息香チンキ、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、クロロブタノールなどの防腐剤、さらには、チオ硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、無水クエン酸などの電解質を含む調製用薬の1又は複数を適宜配合し、投与目的に応じて、例えば、エキス剤、エリキシル剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、眼軟膏剤、懸濁剤、乳剤、硬膏剤、坐剤、散剤、酒精剤、錠剤、シロップ剤、浸剤、煎剤、注射剤、補輸液、チンキ剤、点眼剤、トローチ剤、軟膏剤、パップ剤、芳香水剤、リニメント剤、リモナーゼ剤、流エキス剤、ローション剤、さらには、点鼻剤、鼻噴霧剤、下気道吸入剤、眼科用徐放剤、口腔粘膜貼付剤、浣腸剤などに調製する。さらに、この発明は、発明の目的を逸脱しない範囲で、必要に応じて、内分泌疾患の治療に通常用いられる、例えば、脳下垂体ホルモン剤、唾液腺ホルモン剤、甲状腺・抗甲状腺ホルモン剤、蛋白同化ステロイド剤、副腎皮質ホルモン剤、男性ホルモン剤、卵巣・黄体ホルモン剤、混合ホルモン剤、糖尿病用剤などの抗内分泌疾患剤の1又は複数を併用することを妨げない。

【0015】医薬品としての最も望ましい形態は注射剤及び補輸液であり、この場合には、トレハロースとともに、経口蛋白アミノ酸製剤、注射剤、糖質輸液、高カロリー輸液などの補輸液に通常用いられる、例えば、グルコース、マルトース、フラクトース、ソルビトール、キシリトール、デキストリンなどの糖質、水酸化ナトリウム、塩化ナトリウム、沃化ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、燐酸一水素ナトリウム、燐酸二水素ナトリウム、塩化カリウム、沃化カリウム、乳酸カリウム、クエン酸カリウム、燐酸一水素カリウム、燐酸二水素カリウム、酢酸カルシウム、乳酸カルシウム、グリセロ燐酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、硫酸マグネシウム、硫酸亜鉛、塩化亜鉛、硫

酸鉄、塩化第一鉄、硫酸銅、硫酸マンガンなどの電解質、L-イソロイシン、L-ロイシン、L-リジン、L-メチオニン、L-フェニルアラニン、L-トレオニン、L-トリプトファン、L-バリン、L-アルギニン、L-ヒスチジン、グリシン、L-アラニン、L-システイン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-プロリン、L-セリン、L-チロシンなどのアミノ酸、塩酸チアミン、燐酸リボフラビンナトリウム、塩酸ピリドキシン、シアノコバラミン、パントテン酸カルシウム、ニコチン酸アミド、葉酸、ビオチン、重酒石酸コリン、L-アスコルビン酸、酢酸レチノール、酢酸トコフェロール、フィトナジオンなどのビタミン類、大豆油、サフラワー油、亜麻仁油、エゴマ油、ココナッツ油、鯨油、魚油などの動植物由来の脂質、全粉乳、脱脂粉乳、カゼイン、大豆蛋白質、卵白加水分解物などの蛋白質が配合される。

【0016】注射剤及び補輸液を調製するには、例えば、水にトレハロースとともに、必要に応じて、上記のごときトレハロース以外の成分の1又は複数をトレハロース濃度が0.1% (w/w) 以上、望ましくは、1乃至10% (w/w) になるように溶解し、水溶液をメンブランフィルターなどで滅菌濾過した後、適宜容器に無菌的に充填し、そのまま密封するか、あるいは、凍結乾燥してから密封する。溶液のpHとしては中性付近、とりわけ、pH6.0乃至7.4付近が望ましい。斯かるpHを維持するには、適量の酸及び/又はアルカリを添加するか、あるいは、酢酸緩衝剤、燐酸緩衝剤及び炭酸緩衝剤などの製剤学的に許容される緩衝剤を適量添加すればよい。

【0017】この発明の抗内分泌障害剤の使用法についてヒトの場合を例に挙げて説明すると、この発明の抗内分泌障害剤は経口的に使用しても非経口的に使用しても顕著な抗内分泌障害作用を発揮する。使用目的にもよるが、例えば、内分泌障害や内分泌疾患の予防を目的する場合には、通常、健康食品、健康補助食品又は栄養調整食品などの食品の形態にして経口的に投与する。一方、内分泌障害や内分泌疾患を治療したり、ホルモン製剤による副作用を緩和することが目的である場合には、通常、成分栄養剤、消化態栄養剤、半消化態栄養剤及び半消化態流動食を含む経口蛋白アミノ酸製剤、注射剤、糖質輸液、高カロリー輸液などの補輸液か、あるいは、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの形態にして経口的又は非経口的に投与する。注射剤又は補輸液の場合であって、内分泌障害に伴う諸症状の緩和を目的とする場合には、通常の注射又は点滴注射などにより、1回当たり100mlまでの比較的低用量を投与し、また、内分泌疾患の治療を目的とする場合には、点滴注射などにより、1回当たり500mlまでの比較的大用量を投与する。いずれの場合も、投与速度は、トレハロース重量換算で0.5g/kg体重/時間以下、投与時間は2時間

以内とするのが望ましい。この発明による注射剤及び補輸液は、例えば、皮下、筋肉内、腹腔内及び静脈内に非経口投与することが可能であるが、最も望ましいのは経静脈投与である。使用目的にもよるが、この発明の抗内分泌障害剤は、通常、トレハロースの投与量が約 0.5 g 乃至 100 g / 成人 / 日、望ましくは、約 1 乃至 50 g / 成人 / 日の用量で用いられる。

【0018】次に、この発明の抗内分泌障害剤の有効性と安全性につき、実験例に基づいて説明する。

【0019】

【実験1】〈動物実験〉食品級トレハロース粉末（商品名『トレハオース』、トレハロース純度98%以上、株式会社林原商事販売）を蒸留水に溶解し、胃ゾンデを用いて、これを5週齢d d yマウス（12匹／群）に1mg / kg 体重 / 回、10mg / kg 体重 / 回又は100mg / kg 体重 / 回の用量で毎日1回、6日間に亘って経口投与した。

【0020】トレハロースの投与開始から7日目に、マ

ウスの腹腔内に軽度糖尿病を誘発する薬剤であるストレプトゾトシン（以下、「STZ」と略記する。）を100mg / kg 体重注射投与した後、その翌日から上記と同様にしてトレハロースを5日間経口投与した。2回目のトレハロース投与開始から6日目にSTZを上記と同様にして再度注射し、その翌日から、上記と同様にしてトレハロースをさらに5日間経口投与した。トレハロースの最終投与から18時間絶食させた後、胃ゾンデを用いてグルコースを2g / kg 体重経口投与する一方、グルコース投与の直前並びに投与後0.5時間後、1時間後及び2時間後にそれぞれ採血し、常法にしたがって血糖値を測定した。

【0021】併行して、トレハロースのみを省略した1群を設け、これを上記と同様に処置して対照とした。各群の血糖値の平均値を標準偏差と併せて表1に示す。

【0022】

【表1】

トレハロース投与量 (mg / kg 体重)	血 糖 値 (mg / dl)			
	負 荷 直 前	負荷後0.5時間	負荷後1時間	負荷後2時間
0	93.0 ± 9.6	318.2 ± 51.6	315.5 ± 84.1	219.6 ± 53.2
1	88.4 ± 11.8	297.7 ± 39.4	275.0 ± 78.0	197.9 ± 82.4
10	88.1 ± 15.0	271.1 ± 50.0	266.8 ± 69.1	186.3 ± 41.5
100	81.2 ± 7.2	265.1 ± 43.0	238.3 ± 55.8	171.9 ± 50.8

【0023】表の1の結果に見られるとおり、トレハロースを投与した群は、対照と比較して、グルコース負荷時の血糖レベルが有意に低かった。これは、トレハロースが糖尿病に罹患した哺乳類において、グルコース負荷時の血糖値抑制に効果があることを示している。さらに、グルコース負荷試験の終了後に実施した組織学的検査によると、トレハロースを投与しなかった群においては、ランゲルハンス氏島β細胞の減少及び核濃縮並びにβ細胞そのものの萎縮など、膵機能障害特有の所見が顕著であったのに対して、トレハロースを投与した群においては、そのような変性や萎縮は僅少又は皆無であった。これらの試験結果は、トレハロースに抗内分泌障害作用があることを裏付けるものである。なお、データは示していないけれども、投与経路を経静脈投与に変更して上記と同様の試験をしたところ、経口投与の場合とほぼ同様の結果が得られた。

【0024】

【実験2】〈急性毒性試験〉5% (w / w) アラビアガムを含む生理食塩水に食品級トレハロース粉末（商品名『トレハオース』、トレハロース純度98%以上、株式会社林原商事販売）の適量を溶解した後、常法にしたがって滅菌した。これを体重20乃至25gのd d yマウス（10匹／群）の腹腔内に注射投与するか、胃ゾンデ

により経口投与した後、7日間に亘って経過を観察した。その結果、いずれの投与経路によっても、試みた最大投与量であるマウス体重1kg当り約15gのトレハロース投与の場合においてすら死亡例が認められなかった。このことは、この発明の抗内分泌障害剤がヒトを含む哺乳類に常用して安全であることを裏付けている。

【0025】以下、実施例に基づき、この発明の実施の形態について具体的に説明する。

【0026】

【実施例1】〈補輸液〉注射用蒸留水に、イオン交換樹脂及び活性炭を用い、常法にしたがってあらかじめパイロジェンを除去しておいた食品級トレハロース（商品名『トレハオース』、トレハロース純度98%以上、株式会社林原商事販売）を5% (w / w)、塩化ナトリウムを0.06% (w / w)、乳酸ナトリウムを0.31% (w / w)、塩化カリウムを0.03% (w / w)、塩化カルシウムを0.02% (w / w) それぞれ加温溶解し、孔径0.22μmのメンブランフィルターで濾過した後、プラスチック製バッグに250mlずつ充填した。次いで、バッグ内の空間を窒素ガスで置換し、密栓した後、常法にしたがって高圧蒸気滅菌して無色透明の液剤（波長430nmにおける透過率98.4%）を得た。

【0027】カロリー補給作用を兼備する本品は、内分泌疾患を治療するための糖質輸液として有用である。

【0028】

【実施例2】〈注射剤〉適量の0.5M磷酸緩衝液(pH7.0)により緩衝化した注射用蒸留水に、イオン交換樹脂及び活性炭を用い、常法にしたがってあらかじめバイロジェンを除去しておいた食品級トレハロース(商品名『トレハオース』、トレハロース純度98%以上、株式会社林原商事販売)を濃度10%(w/w)になるように加温溶解し、孔径0.22μmのメンブランフィルターで濾過した後、ガラス瓶に200mlずつ充填した。次いで、瓶内の空間を窒素ガスで置換し、密栓した後、常法にしたがって高圧蒸気滅菌して無色透明の液剤(波長430nmにおける透過率99.9%)を得た。

【0029】安定な本品は、内分泌疾患を治療するための注射剤として有用である。

【0030】

【実施例3】〈乾燥注射剤〉適量の0.5M磷酸緩衝液(pH7.0)により緩衝化した注射用蒸留水に、イオ

ン交換樹脂及び活性炭を用い、常法にしたがってあらかじめバイロジェンを除去しておいた食品級トレハロース(商品名『トレハオース』、トレハロース純度98%以上、株式会社林原商事販売)を濃度10%(w/w)になるように加温溶解し、孔径0.22μmのメンブランフィルターで濾過した後、ガラス瓶に200mlずつ充填した。次いで、瓶内の無色透明の液剤(波長430nmにおける透過率99.9%)を凍結乾燥し、瓶内の空間を窒素ガスで置換し、密栓した後、常法にしたがって高圧蒸気滅菌して乾燥注射剤を得た。

【0031】本品は、適量の注射用蒸留水に溶解して用いる。安定な本品は、内分泌疾患を治療するための乾燥注射剤として有用である。

【0032】

【実施例4】〈補輸液〉下記の原料成分を常法にしたがって配合した後、500gずつ無菌的に缶詰した。なお、実施例における「適量」とは、「生活活動強度ⅠⅠ(中程度)における栄養所要量」(日本人の栄養所要量、厚生省)の半量に相当する量を意味する(以下同様とする)。

原料成分	配合量(重量部)
脱脂粉乳	43.0
全粉乳	12.0
試薬級トレハロース(純度99%以上、株式会社林原生物化学研究所販売)	44.8
ビタミンA	適量
ビタミンD	適量
塩酸チアミン	適量
リボフラビン	適量
塩酸ピリドキシン	適量
シアノコバラミン	適量
酒石酸水素コリン	適量
ニコチン酸アミド	適量
パントテン酸カルシウム	適量
2-O-α-D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸(商品名『AA-2G』、純度98%、株式会社林原生物化学研究所販売)	適量
酢酸トコフェロール	適量
硫酸鉄	適量
磷酸水素カルシウム	適量
プルラン(商品名『PIF』、分子量150,000ダルトン、株式会社林原商事販売)	0.2

【0033】本品は、等量又は倍量の水又は微温湯(30乃至40℃)に溶解し、経口投与では1日1回又は数回に分けて投与し、また、経鼻管投与、経胃瘻投与及び経腸瘻投与では、300ml/時間を目安に連続的又は断続的に投与する。カロリー補給作用を兼備する本品は、内分泌疾患を治療するための成分栄養剤として有用である。

【0034】

【実施例5】〈栄養調整食品〉下記の原料成分を均一に混合し、水52重量部を加えた後、ミキサーで混練して生地を得た。次いで、麺帯機を用いて生地を24mm×72mm×12mmの板状に成形し、加熱真空乾燥機を用いて120℃、10mmHgで30分間加熱乾燥した後、アルミニウムラミネートフィルムのバッグに4個ずつ無菌的に充填した。

原料成分	配合量 (重量部)
食品級トレハロース (商品名『トレハオース』、純度 9 8 % 以上、株式会社 林原商事販売)	6. 8
粉末小麦蛋白	4. 5
粉末大豆蛋白	2 3. 0
粉末カゼイン	4. 5
脱脂粉乳	2. 4
粉末乾燥全卵	1. 5
乳酸発酵粉末	1. 5
プルラン (商品名『P I F』、平均分子量 1 5 0, 0 0 0 ダルトン、株式会 社林原商事販売)	0. 8
スイートコーンパウダー	3. 0
ビタミン A	適量
ビタミン D	適量
ビタミン B1	適量
ビタミン B2	適量
ビタミン B6	適量
ビタミン B12	適量
2-O- α -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸 (商品名『A A - 2 G』、純度 9 8 % 以上、株式会社林原生物化学研究所)	適量
ニコチン酸アミド	適量
パントテン酸カルシウム	適量
炭酸カルシウム	適量

【0035】安定性に優れ、カロリー補給作用を兼備する本品は、内分泌疾患を治療・予防するための栄養調整食品として有用である。

【0036】

【発明の効果】以上説明したとおり、この発明は、ヒトを含む哺乳類において、トレハロースが副作用を惹起することなく、穏やかな抗内分泌障害作用を発揮するという独自の知見に基づくものである。すなわち、この発明の抗内分泌障害剤は、健常者に投与すると、その正常な内分泌を維持・増進するように作用し、また、内分泌疾患の患者に投与すると、内分泌障害に伴う諸症状を緩和したり、その異常な内分泌を本来あるべき正常な状態に戻すように作用する。さらに、内分泌疾患などの治療目

的として、ホルモン製剤又はホルモンの分泌を誘発若しくは抑制する医薬製剤の投与を受けている患者においては、それらの医薬製剤の副作用を緩和する作用を発揮する。当該抗内分泌障害剤の有効成分であるトレハロースは、自然界に広く分布する天然の物質である。したがって、この発明の抗内分泌障害剤は、高用量で反復投与しても副作用を惹起することがないので、医療現場は言うに及ばず、一般家庭においても安心して常用できる実益がある。

【0037】斯くも顕著な作用効果を奏するこの発明は、斯界に貢献すること誠に多大な意義のある発明であると言える。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.

識別記号

F I

ページ (参考)

// C 0 7 H 3/04

C 0 7 H 3/04

F ターム(参考) 4B018 LB10 LE05 MS01 MS05 MS07
MS08 MS16
4C057 BB03
4C076 AA12 AA29 BB01 BB13 BB17
CC21 CC29 DD21 DD23 DD43
FF68
4C086 AA01 AA02 EA01 MA01 MA02
MA03 MA04 MA05 MA52 MA66
NA14 ZC02